

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. Juni 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/051947 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 417/06**,  
411/06, C07C 259/00, A61K 31/41, 31/435

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013451

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. November 2004 (26.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 55 223.5 26. November 2003 (26.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **LEIBNIZ-INSTITUT FÜR PFLANZENBIO-  
CHEMIE (IPB)** [DE/DE]; Weinberg 3, 06120 Halle (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WESSJOHANN,  
Ludger, A.** [DE/DE]; Kleiststrasse 1, 06114 Halle/Saale  
(DE). **EICHELBERGER, Uwe** [DE/DE]; Alte Dorfstr.15  
a, 04509 Priester (DE). **TRAN THI PHUONG, Thao**  
[VN/VN]; Thai Ha Street, Dong Da Ha Noi (VN).

(74) Anwalt: **HAMMER, Jens**; Grünecker, Kinkeldey, Stock-  
mair & Schwanhäuser, Maximilianstrasse 58, 80538  
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

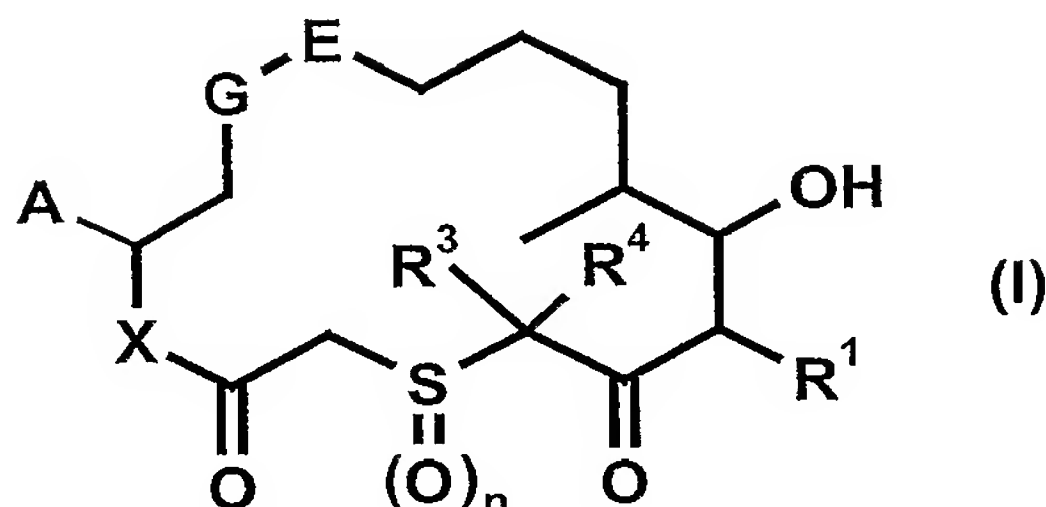
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THIAEPOTHILONE FOR TREATING CANCEROUS DISEASES

(54) Bezeichnung: THIAEPOTHILONE ZUR BEHANDLUNG VON KREBSERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel macrocycles of general  
formula (I) and to the use thereof for treating cancerous diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ma-  
krocyclen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung zur Be-  
handlung von Krebserkrankungen.

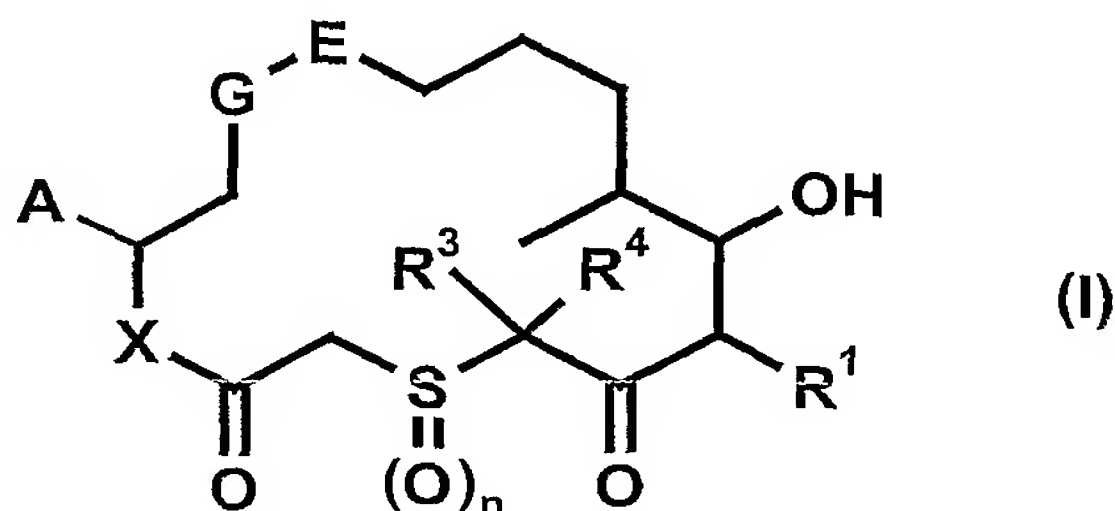
WO 2005/051947 A1

## THIAEPOTHILONE ZUR BEHANDLUNG VON KREBSERKRANKUNGEN

5 Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit  
 außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als  
 Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien,  
 Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über  
 Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen  
 10 Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität.  
 Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen  
 Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Nicolaou et al.  
 Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et  
 al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

15 Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue  
 epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein  
 besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und  
 klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der  
 allgemeinen Formel (I):



25 worin

A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein  
 Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein

Heteroarylalkylrest ist, bevorzugt ein Heteroarylalkylrest oder ein Heteroarylrest,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



5

oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Cyclopropylrings ist, wobei die bevorzugte Methylgruppe auch durch eine andere Alkylgruppe ersetzt sein kann, wobei die Gruppe  $-(CH)=C(Me)-$  bevorzugt ist,

10

n gleich 0, 1 oder 2 ist,

$R^1$  Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder eine  $C_3$ - $C_4$ -Cycloalkylgruppe ist, bevorzugt eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder eine  $C_3$ - $C_4$ -Cycloalkylgruppe, insbesondere bevorzugt eine Methylgruppe,

15

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^2$  ist, wobei  $R^2$  ein Wasserstoffatom, OH,  $NH_2$ ,  $NH(Alkyl)$ ,  $N(Alkyl)_2$ , ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocyclo-alkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

20

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt Methyl,

25

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

5 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-,  
10 Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octylgruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder  
15 verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 (d.h. 2, 3, 4, 5 oder 6) Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

20

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, wie vorstehend definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-,  
25 Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht  
30 sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-

carboxyalkylester, Carboxy-alkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine  
5 gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe,  
die einen oder mehrere Ringe aufweist, bevorzugt 1 oder 2  
Ringe), die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14  
Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome  
enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin-  
10 oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht  
sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der  
ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome  
15 durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom  
ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) und  
kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-,  
Tetrahydrofuran-, Tetrahydrothiophen-, N-Methylpiperazin- oder  
N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

20

Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl  
beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen  
Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie  
auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder  
25 Heteroalkylgruppen enthalten.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine  
aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat,  
bevorzugt 1 oder 2, und durch ein Gerüst gebildet wird,  
30 das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis  
10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-,  
2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder

4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder  
4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-  
5 Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3)  
Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-,  
Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff,  
Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, z.B. die  
4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-,  
10 Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinolinyll-Gruppe.

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich  
auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen  
sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-,  
15 Alkinyll- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-  
und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die  
Tetrahydroisochinolinyll-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-  
indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

20 Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyll, Heteroalkyl,  
Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl  
und Heteroaralkyl umfassen die nichtsubstituierten  
Gruppen aber auch die jeweiligen Gruppen in  
substituierter Form. Diese substituierten Gruppen, ggf.  
25 gekennzeichnet durch den Ausdruck "gegebenenfalls  
substituiert" beziehen sich auf Gruppen, in denen ein  
oder mehrere Wasserstoffatome (bevorzugt 1, 2 oder 3,  
insbesondere 1 oder 2) solcher Gruppen durch Fluor-,  
Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>-  
30 Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich  
weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-,  
Alkenyl-, Alkinyll-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-,  
Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder

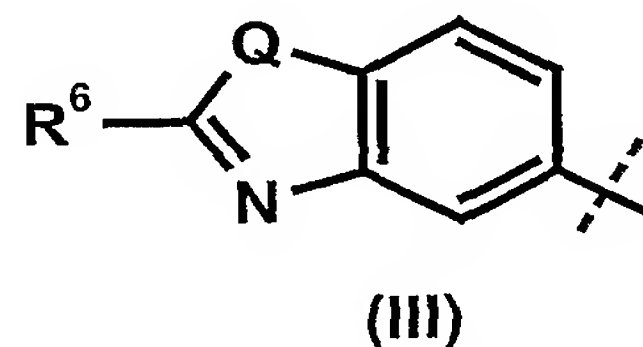
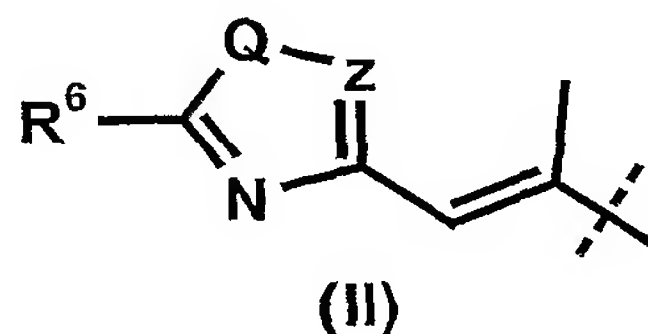


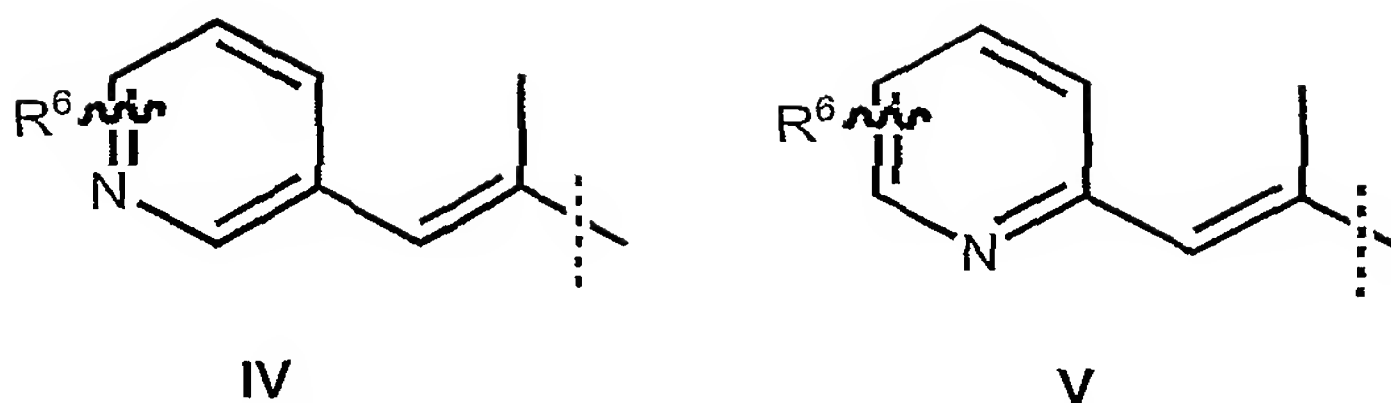
Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind (bevorzugt sind Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, und Arylgruppen) (d.h. es sind ein oder mehrere Wasserstoffatome (bevorzugt 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2) durch diese Gruppen  
 5 ersetzt), wobei diese wie vorstehend definiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl  
 10 alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CHR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{Cl})=\text{CHR}^5$  oder  $-\text{CH}=\text{CHR}^5$  ist, wobei  $\text{R}^5$  ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

20 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A die allgemeine Formel (II) bis (V), bevorzugt (II) oder (III) aufweist:





wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{NR}^7$  ist, wobei  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und  $\text{R}^6$  eine Gruppe der Formel  $\text{OR}^8$  oder  $\text{NHR}^8$ , eine Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel  $\text{CH}_2\text{OR}^8$  oder  $\text{CH}_2\text{NHR}^8$ ) ist, wobei  $\text{R}^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist. Bevorzugt sind die Gruppen (II), (III) sowie (V), insbesondere die Gruppe (II).  $\text{R}^6$  ist bevorzugt eine Alkylgruppe, insbesondere Methyl.

Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist, insbesondere ein Schwefelatom, bevorzugt in der Gruppe (II).

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei  $\text{R}^6$  eine Gruppe der Formel  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  ist.

Weiter bevorzugt ist  $\text{R}^2$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).



Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom ist.

Ausserdem ist  $R^1$  bevorzugt eine Methyl, Ethyl oder eine  
5 Propylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt sind  $R^3$  und  $R^4$  Methylgruppen.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der  
10 Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Tri-  
15 fluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen  
20 Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen  
25 vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

30 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatine kapseln kann das therapeutisch

verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen.

10 Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittel-

15 trägerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid

20 einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

25 Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

30 Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis

von 1  $\mu\text{g}$  bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 10  $\mu\text{g}$  bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

5

### Beispiele

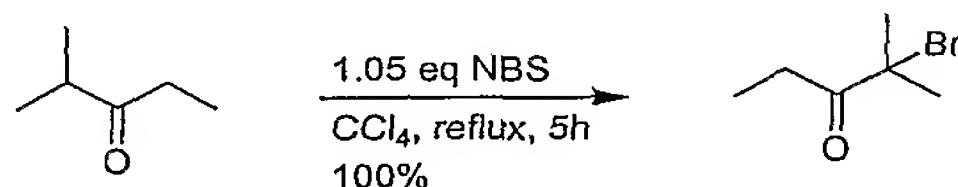
Die Synthese des "northern half alcohol" ist in WO0232844  
10 beschrieben

#### Baustein A (Südhälfte)

A1)

15

#### 2-Brom-2-methyl-pentan-3-on



20 2-Methyl-3-pentanon (10g, 100 mmol) wird in  $\text{CCl}_4$  (50 ml) gelöst und mit NBS (18.7 g, 105 mmol) und einer katalytische Menge AIBN versetzt. Die Mischung wird 5 h bei rt unter Bestrahlung mit einer 100 W Lichtquelle gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und  
25 das Filtrat mit Wasser (2 x 20 ml),  $\text{NaHCO}_3$  (1 x 20 ml) und wiederum mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen. Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum ergeben das Rohprodukt als gelbes Öl, welches durch Säulenchromatographie (PE : EE 25:1) gereinigt wird.

30

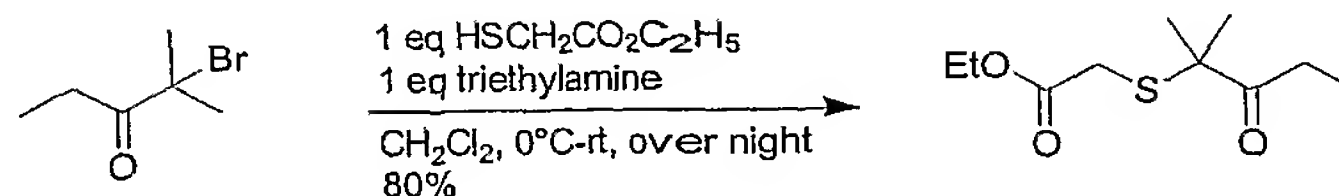
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.13 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H), 1.87 (s, 6H), 2.85 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H)

35

12

A2)

(1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäureethylester



5

Zu einer Lösung von 2-Brom-2-methyl-pentan-3-on (A1) (13.5g, 75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) und  $\text{NEt}_3$  (7.57 g,

10

10.42 ml, 75 mmol) wird unter Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  langsam eine Lösung von 2-Mercaptoessigsäureethylester (9 g, 8.2 ml, 75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) zugetropft. Es wird 3 h bei  $0^\circ\text{C}$  und weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (100 ml) und Lake (brine) (100 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE : EE 25:1) gereinigt.

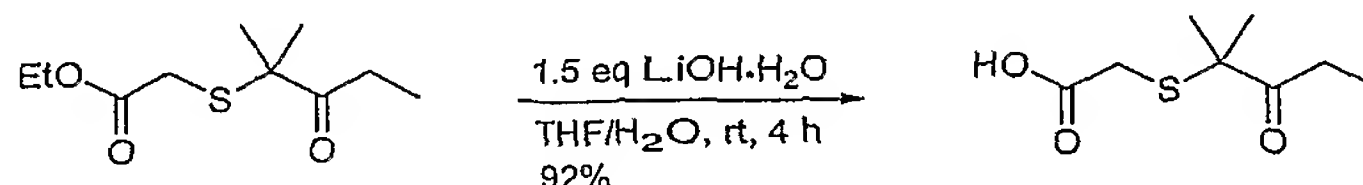
20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.15 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.44 (s, 6H), 2.74 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.15 (q,  $J=7.42$  Hz, 2H),

25

A3)

(1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure



30

Zu einer Lösung von (1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäureethylester (A2) (18 g, 82 mmol) in einem THF/ $\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch (400 ml 3:1) wird LiOH (6.88 g, 164 mmol) gegeben und die Mischung für 4 h bei rt gerührt. Es wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und die Mischung mit HCl auf

35

40

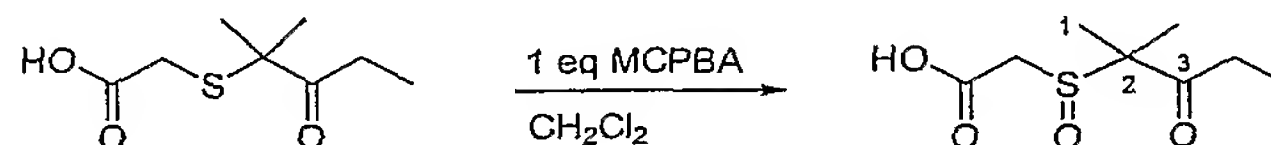
pH 2 angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels  
 5 Säulenchromatographie (PE : EE 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.47 (s, 6H), 2.73 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H)  
 10 2H)

A4)

(2-Methyl-3-oxo-pentan-2-sulfinyl)-essigsäure (TPT 173)

15



Zu einer Lösung von (1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-  
 20 essigsäure (A3) (0.25 g, 1.32 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) wird Metachlorperbenzoesäure (0.23 g, 1.32 mmol) gegeben und die Mischung bei 0°C für 3 h gerührt. Es wird mit Wasser (5 ml) verdünnt, mit Essigsäure angesäuert und mit Ethylacetat (3 x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase  
 25 wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE : EE 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.98-1.05 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-5), 1.43, 1.48 (2 x s, 6H, CH<sub>3</sub>-1, 2-CH<sub>3</sub>), 2.53-2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 3.37, 3.54 (2 x d, 2H, SCH<sub>2</sub>), 8.82 (bs, 1H, OH)  
 30 C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S (206.26, 206.06), HRMS: ber. (M+Na)<sup>+</sup> 229.0505, gef. 229.0510

35

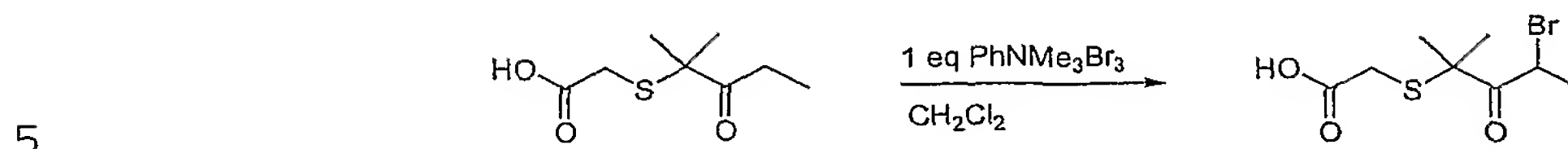
40



14

A5)

(3-Brom-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure (DUE 214)



10 Zu einer Lösung von (1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure (A3) (0.3 g, 1.58 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) wird PhNMe<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (0.62 g, 1.66 mmol) gegeben und die Mischung für 20 min bei 0°C und weitere 60 min bei RT gerührt. Es wird Wasser (20 ml) zugefügt, mit Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml) extrahiert und die organische Phase mit HCl (1N, 30 ml) und brine (30 ml) gewaschen. Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergeben das

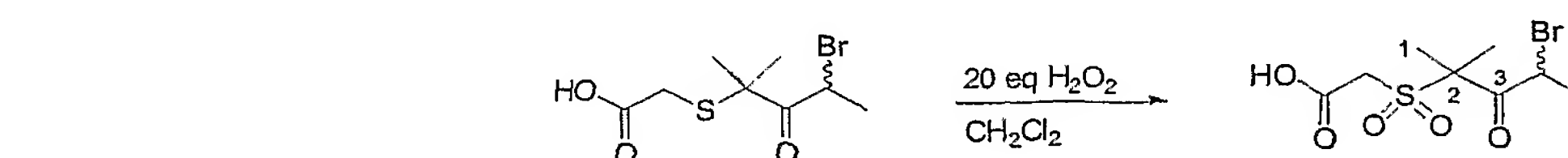
15 Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (PE : EE 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.15, 1.64 (2 x s, 6H, 1-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.81 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 3.18 (dd, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.07 (q, 1H, CH-3)

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>S (269.16, 267.98), HRMS: ber. (M+Na)<sup>+</sup> 290.9661, gef. 290.9669

25 A6)

(4-Brom-2-methyl-3-oxo-pentan-2-sulfonyl)-essigsäure (TPT141\_1)



35 Zu einer Lösung von (3-Brom-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure (A5) (0.77 g, 2.9 mmol) in Essigsäure (6 ml) wird 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.91 g, 5.74 ml, 56 mmol) zugegeben und die Mischung 4 h bei RT gerührt. Es

40

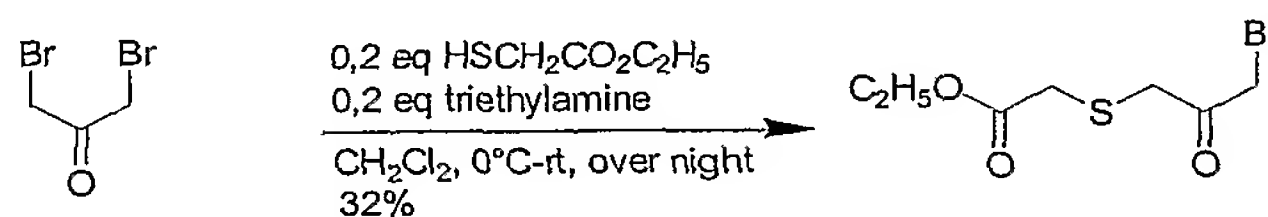
15

wird mit Ethylacetat (3 x 10 ml) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE : EE 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.77, 1.97 (2 x s, 6H, CH<sub>3</sub>-1, 2-CH<sub>3</sub>), 1.80 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-5), 4.03, 4.20 (2 x d, 2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.74 (bs, 1H, OH), 4.92 (q, 1H, CH-4)  
C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>5</sub>S (301.15, 299.97), ESI-MS: (M-H) 299.03

10 A7)

(2-Oxo-propylsulfanyl)-essigsäureethylester



- 15 Entsprechend Vorschrift A2 wird ein Überschuß Dibromaceton (sehr tränenreizend) umgesetzt. Die resultierende Verbindung ist sehr hydrolyseempfindlich und sollte möglichst wasserfrei und bei tiefer Temperatur aufbewahrt werden.

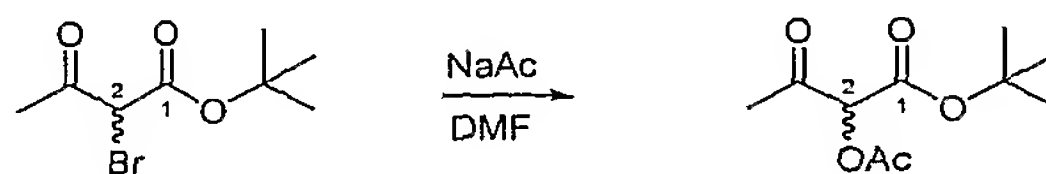
20

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>S (254) - gef. 255 (M+H)

25 Baustein B (Nordhälfte)

B1)

tert-Butyl 2-acetoxyacetoacetat



30

Zu einer Suspension von Natriumacetat (30.76 g, 375 mmol) in DMF (250 mL) wird tropfenweise tert-Butyl 2-bromoacetoacetat (59.27 g, 250 mmol) gegeben. Nach 90

35

minütigem Rühren bei RT wird Wasser (415 ml) zugefügt und mit Ethylacetat (3 x 325 ml) extrahiert. Die vereinigten  
 5 organischen Extrakte werden mit Wasser (3 x 325 ml) und brine (325 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das resultierende Öl wird durch Destillation (12 mbar, 128°) gereinigt.

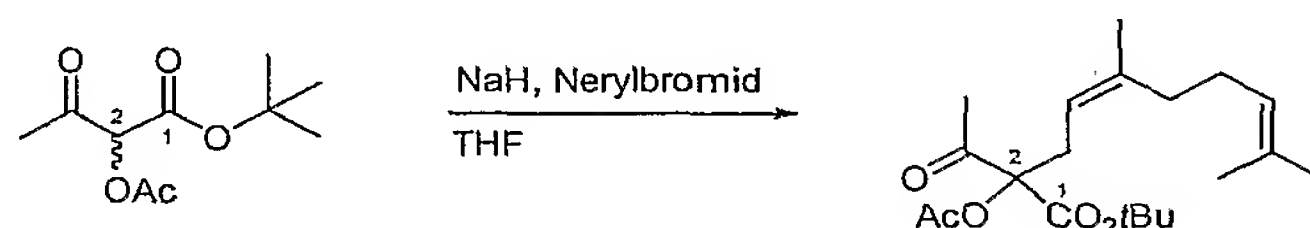
10 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 5.41 (s, 1H, CH) ppm  
 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (216.23, 216.10), MS (CI): m/z (%) = 117 (19), 143 (12), 161 (100), 205 (43), 207 (12), 217 (18); HRMS: ber. (MH<sup>+</sup>) 217.1076, gef. 217.1046.

15

B2)

Z-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimethyl-deca-4,8-dien-säure-  
 tert-butylester

20



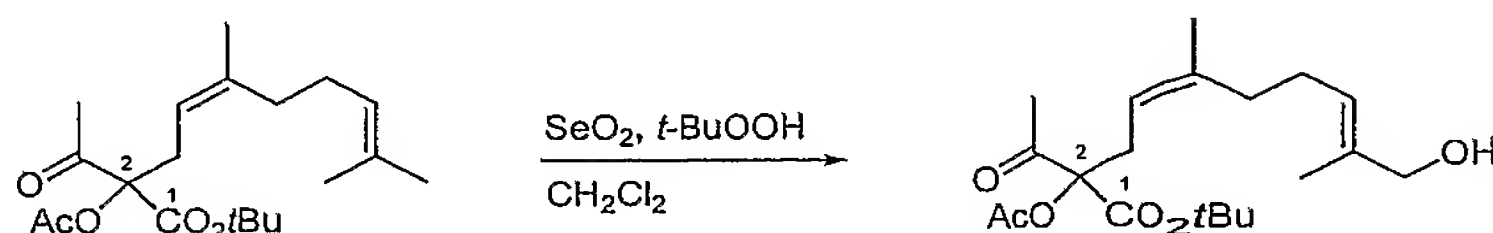
tert-Butyl 2-acetoxyacetoacetat (B1) (19.5 g, 90 mmol) wird bei 0°C tropfenweise zu einer gerührten Suspension von NaH (2.59 g, 108 mmol) in THF (180 mL) gegeben. Nach  
 25 beendeter Gasentwicklung wird Neryl bromid (19.6 g, 90 mmol) ebenfalls tropfenweise bei 0°C zugefügt und die Mischung für weitere 16 h bei RT gerührt. Es wird mit Et<sub>2</sub>O (750 mL) verdünnt, mit Wasser (3x200 mL) und brine (1x200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das  
 30 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reingungsschritte weiterverwendet werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, =C(CH<sub>3</sub>)), 1.68 (s, 3H, =C(CH<sub>3</sub>)), 1.70 (s, 3H, =C(CH<sub>3</sub>)), 2.00-2.05 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-6, CH<sub>2</sub>-7), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.82-2.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 5.00-5.09 (m, 2H, CH-4, CH-8) ppm.  
 MS (CI): m/z (%) = 353 (13) (MH<sup>+</sup>), 298 (21), 297 (100), 279 (14), 255 (10), 253 (13), 237 (27), 219 (20), 209  
 35 (65), 193 (10), 175 (6), 153 (7), 137 (16); HRMS: ber. (MH<sup>+</sup>) 353.2328, gef. 353.2324.  
 40

B3)

(4*Z*, 8*E*)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimethyl-10-hydroxy-deca-4,8-dien-säure-*tert*-butylester

5

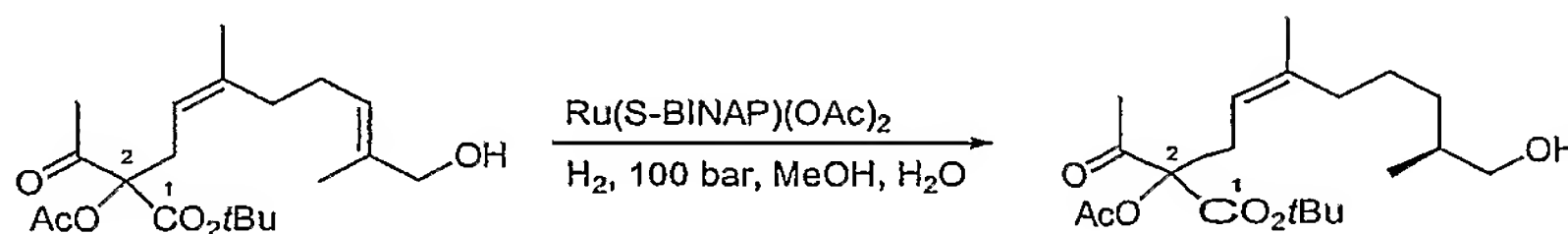


Selendioxidpulver (0.16 g, 1.42 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) suspendiert und eine 70% *tert*-butylhydroperoxid Lösung (10.2 g, 79.5 mmol) zugefügt und die entstandene Mischung 30 min bei rt gerührt. Danach wird B2 (10.0 g, 28.4 mmol) zugegeben und weiter 48 h bei rt gerührt. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wird Toluol (50 mL) zugefügt und wiederholt eingeeengt (Entfernen von *tert*-butylhydroperoxid). Der Vorgang wird 3 mal wiederholt und das erhaltene Öl durch Flashchromatographie (PE : EE 2:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.66 (s, 3H, =C(CH<sub>3</sub>)), 1.71 (s, 3H, =C(CH<sub>3</sub>)), 1.90–2.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-6, CH<sub>2</sub>-7), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.85–2.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-10), 5.02 (m, 1H, CH-4), 5.38 (m, 1H, CH-8) ppm. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (368.46, 368.22), MS (CI): m/z (%) = 369 (6) [M+H]<sup>+</sup>, 329 (6), 311 (26), 295 (100), 271 (11), 253 (24), 235 (14), 203 (10), 169 (9), 135 (10); HRMS: ber. (MH<sup>+</sup>) 369.2277, gef. 369.2288.

B4)

*Z*-(9*S*)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimethyl-10-hydroxy-deca-4-en-säure-*tert*-butylester



35

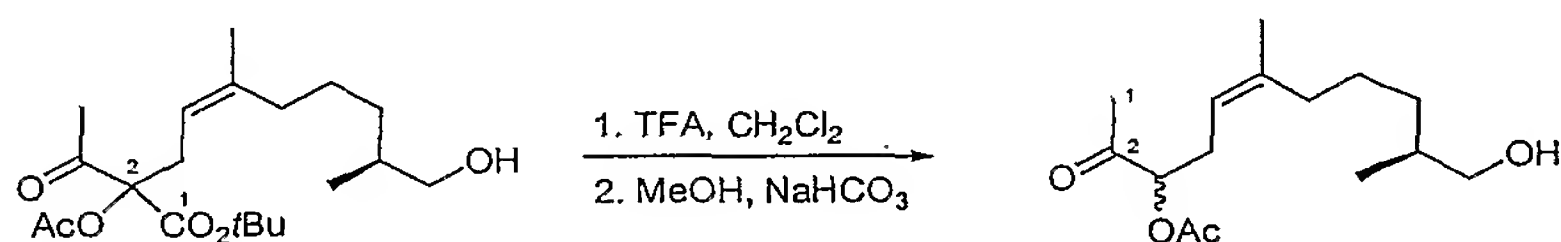
40

B3 (7.94 g, 21.6 mmol) wird in einer Mischung aus absolutem Methanol (15.0 mL) und Wasser (750  $\mu$ l) gelöst. Die Mischung wird entgast und Ru(*S*-BINAP)(OAc)<sub>2</sub> (185 mg, 1 mol%) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird in einen Autoklaven mit Rührer überführt, 5 mal mit Wasserstoff gespült und die Apparatur für 22 h unter Rühren unter einen Wasserstoffdruck von 100 bar gesetzt. Der Überdruck wird entfernt und das Gemisch im Vakuum eingeengt. Das erhaltene braune Öl wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 2:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz, 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.0 – 2.06 (m, 7H, CH<sub>2</sub>-6,7,8, CH-9), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.84 – 2.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 3.41 (dd, AB,  $J_1$  = 10.5 Hz,  $J_2$  = 6.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-10), 3.49 (dd, AB,  $J_1$  = 10.5 Hz,  $J_2$  = 5.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-10), 5.00 (t, 1H, CH-4) ppm. C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (370.48, 370.24), MS (CI): m/z (%) = 369 (6) [M+H]<sup>+</sup>; HRMS: ber. (MH<sup>+</sup>) 371.2433, gef. 371.2420

#### B5)

25 **Z-(10*S*)-3-Acetoxy-11-hydroxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on**

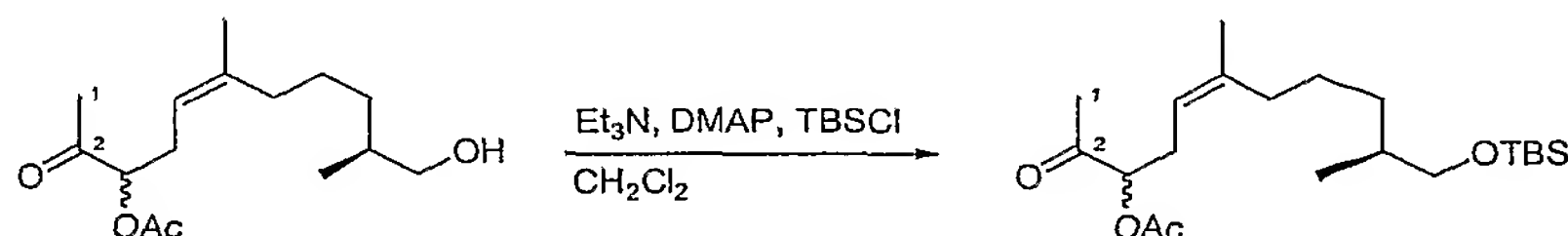


B4 (1.03 g, 2.79 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 mL) gelöst und TFA (2.80 mL) zugefügt. Nach 2-stündigem Rühren wird die Mischung im Vakuum eingeengt und das erhaltene Öl in Methanol (28 mL) aufgenommen. Es wird NaHCO<sub>3</sub> (5.6 mL) zugefügt und die Suspension für 140 min bei RT gerührt. Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O (200 mL), Waschen mit Wasser (2 x 50 mL), brine (50 mL), Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. und Einengen im Vakuum ergeben das Rohprodukt. Es wird durch Säulenchromatographie (PE : EE 3:2) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 10-CH<sub>3</sub>), 1.00 – 1.20 (m, 1H), 1.30 – 1.50 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6), 2.01 (m, 2H), 2.14, 2.16 (2 x s, 6H, CH<sub>3</sub>-1, CH<sub>3</sub>COO) 2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-11), 4.98 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-3), 5.11 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-5) ppm. C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (270.36, 270.18), MS (ESI-MS): m/z (%) = 563.3 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 293.0 (54) [M+Na]<sup>+</sup>, 271.1 (7) [M+H]<sup>+</sup>

10 B6)

Z-(10S)-3-Acetoxy-11-tert-butyldimethylsilyloxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on



15

B5 (528 mg, 1.95 mmol) wird in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) gelöst. Nach erfolgter Zugabe von Triethylamin (541 µl, 3.90 mmol) und DMAP (12 mg, 0.10 mmol) wird die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt und TBDMSCl (368 mg, 2.44 mmol) zugefügt. Es wird über Nacht gerührt und Methanol (460 µl) zugegeben und für weitere 30 min gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Flashchromatographie (PE : EE 10:1) gereinigt.

25

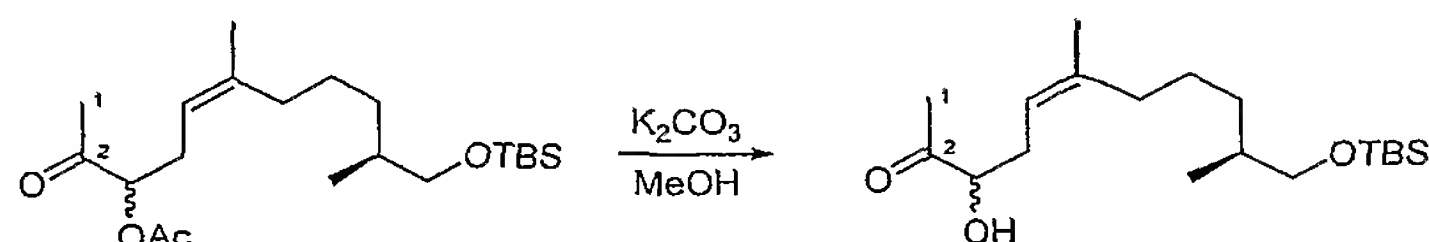
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10-CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 – 1.07 (m, 1H), 1.20 – 1.42 (m, 3H), 1.46 – 1.58 (m, 1H), 1.66 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.89 – 2.01 (m, 2H), 2.10, 2.12 (2 x s, 6H, CH<sub>3</sub>-1, CH<sub>3</sub>COO), 2.38 – 2.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 3.33 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>-11), 3.39 (dd, 1H, J = 10 Hz, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>-11), 4.94 (t, 1H, J = 6.4 Hz, CH-3), 5.03 – 5.07 (m, 1H, CH-5) ppm. C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si (384.63, 384.27), MS (CI): m/z (%) = 385 (13) [M+H]<sup>+</sup>, 327 (13), 267 (26), 253 (6), 193 (40), 175 (62), 117 (100). HRMS: ber. (MH<sup>+</sup>) 385.2774, gef. 385.2785

40



B7)

5 *Z*-(10*S*)-11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on

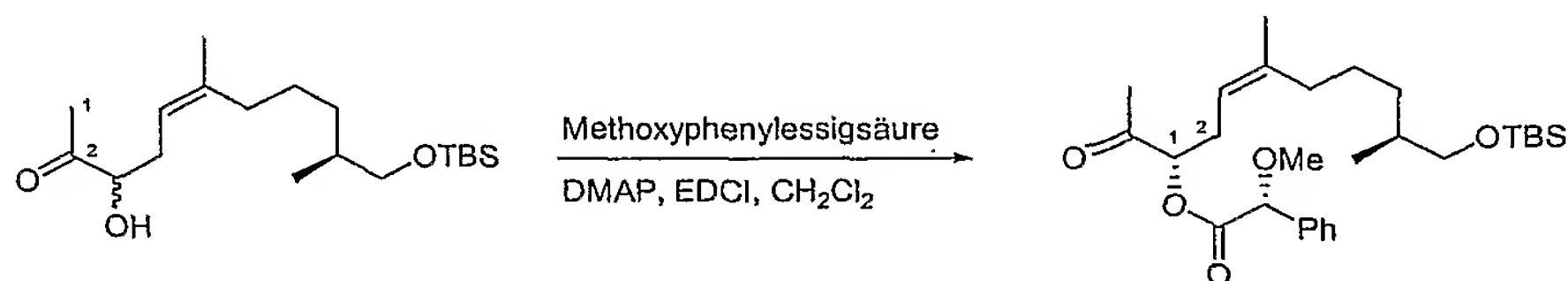


10 B6 (1.94 g, 5.05 mmol) wird in Methanol (20.0 ml) gelöst und eine gesättigte  $K_2CO_3$ -Lösung (400  $\mu$ l) zugefügt. Nach 10 minütigem Rühren bei RT wird brine (30 mL) zugegeben und mit  $Et_2O$  (5 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit brine (50 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das  
15 erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 4:1) gereinigt.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.04 (s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.86 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz, 10- $CH_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ),  
20 1.00 - 1.65 (m, 5H,  $CH_2$ -8, 9, CH-10), 1.70 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 1.96 - 2.04 (m, 2H,  $CH_2$ -7), 2.19 (s, 3H,  $CH_3$ -1), 2.34 - 2.41, 2.52 - 2.58 (2 x m, 2H,  $CH_2$ -4), 3.30 - 3.44 (m, 2H,  $CH_2$ -11), 4.19 - 4.23 (m, 1H, CH-3), 5.08 - 5.11 (m, 1H, CH-5) ppm.  $C_{19}H_{38}O_3Si$  (342.59, 342.26), HRMS: ber.  
25 342.2590, gef. 342.2583

B8)

30 (*R*)- $\alpha$ -Methoxyphenylelessigsäure-*Z*-(1*S*,8*S*)-1-acetyl-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,8-dimethylnon-3-enyl ester



Zu einer Lösung von B7 (2.41 g, 7.04 mmol), (*R*)- $\alpha$ -Methoxyphenylelessigsäure (1.28 g, 7.75 mmol) und DMAP

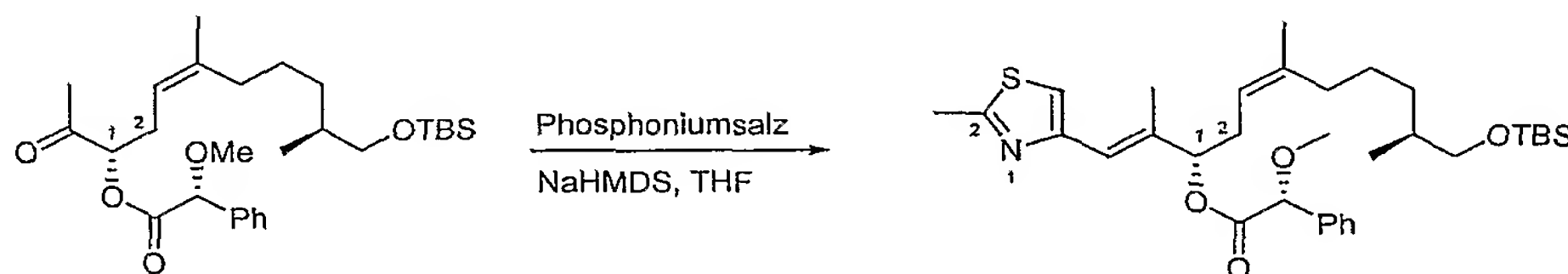
(86 mg, 0.70 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (72.0 mL) wird EDCI (2.70 g, 14.09 mmol) zugegeben und die erhaltene Mischung für 2 h bei RT gerührt. Es wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 mL) verdünnt, mit  
 5 Wasser (2 x 100 mL) und brine (100 mL) gewaschen und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Einengen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließende Säulenchromatographie (PE : EE 10:1) ergeben das Produkt.

10  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.01 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.83 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz, 8- $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.92 – 1.62 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ -6, 7, CH-8), 1.63 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.84 – 2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 2.34 – 2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 3.35 (dd, 1H,  $J=9.7$  Hz,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ -  
 15 9), 3.39 (dd, 1H,  $J=9.8$  Hz,  $J=6.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ -9), 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 (s, 1H,  $\text{CHOCH}_3$ ), 4.93 – 5.30 (m, 2H, CH-1, 3), 7.35–7.49 (m, 5H, phenyl-CH) ppm.  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$  (490.75, 490.31), HRMS: ber. 490.3115, gef. 490.3107

20 B9)

(R)- $\alpha$ -Methoxyphenylelessigsäure-Z-(1*S*,8*S*)-9-(tert-butylldimethylsilyloxy)-4,8-dimethyl-1-[*E*-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enyl ester

25



30

Eine Lösung von Tributyl-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-phosphonium chloride (1.02 g, 2.92 mmol) in abs. THF (19.0 mL) wird auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und es wird tropfenweise NaHMDS (2 M in THF, 1.56 mL, 3.12 mmol)  
 35 zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren, wird eine Lösung von B8 (1.19 g, 2.43 mmol) in abs. THF (8.0 mL) zugefügt und 60 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt.

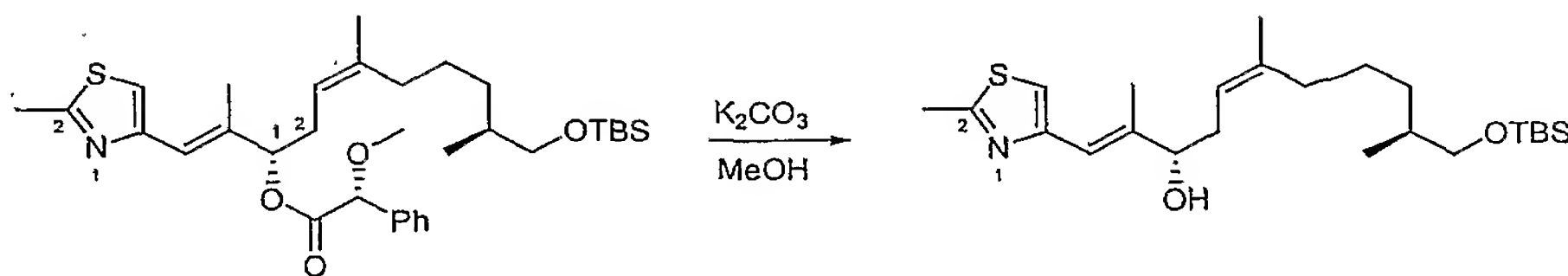
40

Das Reaktionsgemisch wird mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (45 mL) gequenchet und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3x30 mL) und brine (1x50 mL) gewaschen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird  
 5 mittels Flashchromatographie (PE : EE 5:1) gereinigt.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz, 8- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95-  
 10 2.05 (m, 7H), 1.51 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 3H), 2.29 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ -2), 2.70 (s, 3H,  $\text{SCCH}_3$ ), 3.30-3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -9), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.75-4.80 (m, 1H, CH-1), 4.78 (s, 1H,  $\text{CHOCH}_3$ ), 5.25 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz, CH-3), 6.48 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.43-7.46 (m,  
 15 2H) ppm.  $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_4\text{Si}$  (585.91, 585.33), HRMS: ber. ( $\text{MH}^+$ ) 586.3390, gef. 586.3381

B10)

(1*E*,5*Z*,3*S*,10*S*)-11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6,10-  
 20 trimethyl-1-(2-methylthiazol-4-yl)-undeca-1,5-dien-3-ol



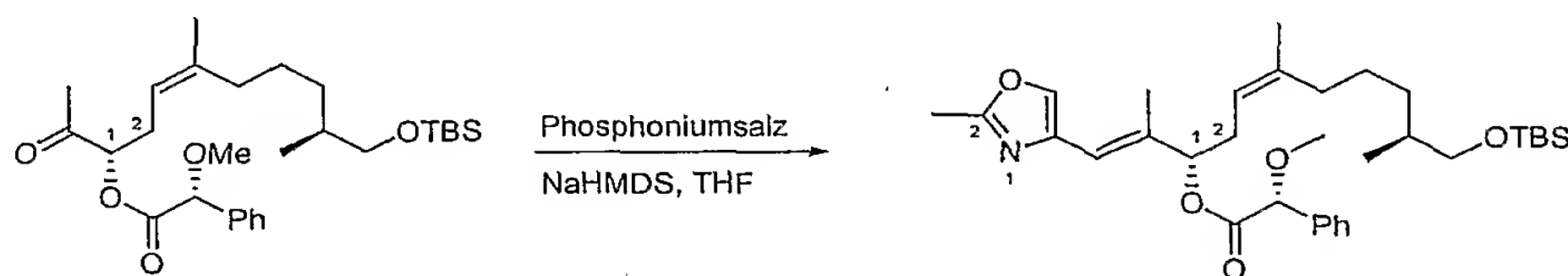
Zu einer Lösung von B9 (0.59 g, 1.00 mmol) in Methanol  
 25 (10.0 mL) wird festes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.28 g, 2.00 mmol) zugegeben und die entstandene Mischung 90 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen. Es wird mit Wasser (3x10 mL) und brine (10 mL) gewaschen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  
 30 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 3:1) gereinigt.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.03 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.86 (d,  $J=6.7$  Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.00-  
 35 1.65 (m, 5H), 1.71 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.84 (d, 1H, OH), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 2.71 (s, 3H,  $\text{SCCH}_3$ ), 3.35 (dd,  $J=9.7$  Hz,  $J=6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -11), 3.44 (dd,  $J=9.7$  Hz,  $J=5.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -11), 4.13

(m, 1H, CH-3), 5.16 (m, 1H, CH-5), 6.56 (s, 1H, CH-1), 6.94 (s, 1H, CHS) ppm. MS (CI): m/z (%) = 438 (13) [M+H]<sup>+</sup>, 420 (27), 396 (4), 380 (12), 364 (4), 259 (27), 213 (100). C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>SSi (437.75, 437.28), HRMS: ber. (M+Na)<sup>+</sup> 460.268, gef. 460.2676.

B11)

(R)- $\alpha$ -Methoxyphenylelessigsäure-Z-(1S,8S)-9-(tert-butyl-  
 10 butyldimethylsilyloxy)-4,8-dimethyl-1-[(1E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enyl ester

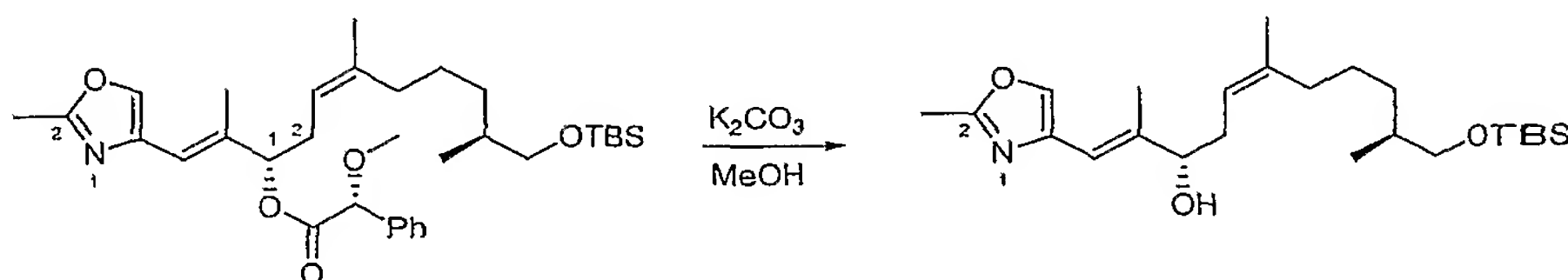


15 Eine Lösung von Tributyl-(2-methyloxazol-4-ylmethyl)-  
 phosphonium bromid (0.43 g, 1.12 mmol) in abs. THF  
 (10 mL) wird auf -78 °C gekühlt und es wird tropfenweise  
 NaHMDS (2 M in THF, 0.64 mL, 1.12 mmol) zugegeben. Nach  
 10 minütigem Rühren, wird eine Lösung von B8 (0.48 g,  
 20 0.97 mmol) in abs. THF (4 mL) zugefügt und 120 min bei -  
 78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)  
 gequenchet und mit Et<sub>2</sub>O (5 x 20 mL) extrahiert. Die  
 vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser  
 (3x15 mL) und brine (1x20 mL) gewaschen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 25 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das  
 Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE  
 4:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.03 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83  
 30 (d, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93-1.92 (m,  
 7H), 1.58 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-  
 2), 2.45 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 3.32-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-9), 3.41  
 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.72 (t, 1H, CH-1), 4.77 (s, 1H), 5.23 (t,  
 1H, CH-3), 6.23 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.44 (s, 1H)  
 35 ppm.

B12)

(1*E*,5*Z*,3*S*,10*S*)-11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6,10-trimethyl-1-(2-methyloxazol-4-yl)-undeca-1,5-dien-3-ol



5

Zu einer Lösung von B9 (0.2 g, 0.35 mmol) in Methanol (10.0 mL) wird festes  $K_2CO_3$  (95 mg) zugegeben und die  
 10 entstandene Mischung 2.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen. Es wird mit Wasser (3x10 mL) und brine (10 mL) gewaschen über  $Na_2SO_4$ ,  
 15 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 3:1) gereinigt.

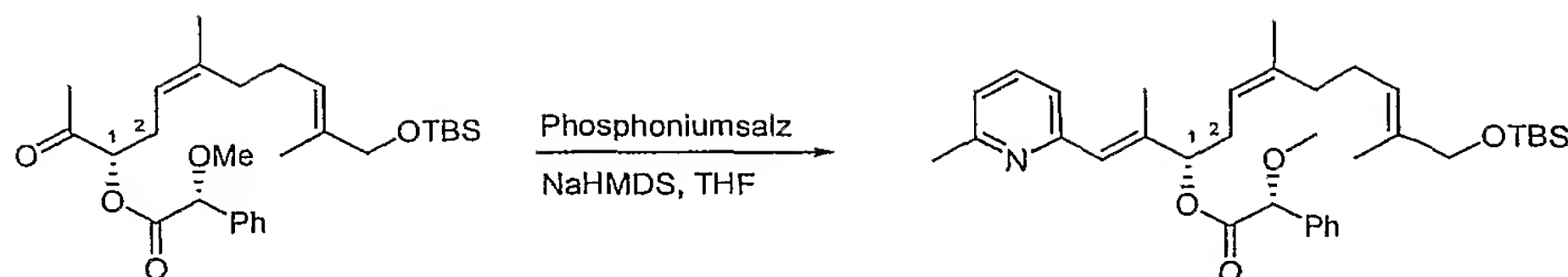
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.01 (s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.84 (d, 3H, 10- $CH_3$ ), 0.86 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 1.29-1.70 (m, 5H), 1.67 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 1.89 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 1.97-2.01  
 20 (m, 2H,  $CH_2$ -7), 2.27-2.31 (m, 2H,  $CH_2$ -4), 2.42 (s, 3H,  $NCCH_3$ ), 3.32 (dd, 1H,  $CH_2$ -11), 3.40 (dd, 1H,  $CH_2$ -11), 4.05-4.13 (m, 1H, CH-3), 5.10 (t, 1H, CH-5), 6.26 (s, 1H, CH-1), 7.44 (s, 1H, OCH) ppm.

$C_{24}H_{43}NO_3Si$  (421.69, 421.30), HRMS: ber.  $(M+Na)^+$  444.2904,  
 25 gef. 444.2904

B13)

(*R*)- $\alpha$ -Methoxyphenylelessigsäure-(3*Z*,8*E*,1*S*)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,8-dimethyl-1-[(1*E*)-1-methyl-2-(  
 30 (6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-non-3,7-dienyl ester

25

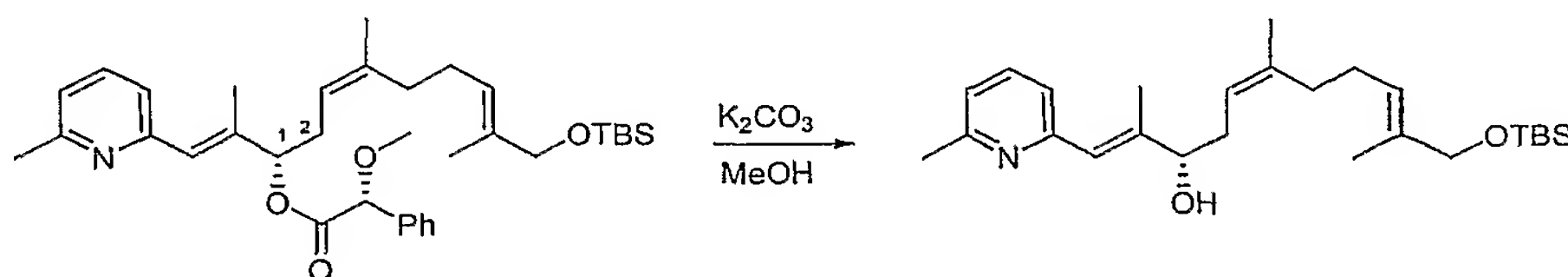


Eine Lösung von Tributyl-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-  
 phosphonium chlorid (1.3 g, 3.78 mmol) in abs. THF  
 5 (20 mL) wird auf -78 °C gekühlt und es wird tropfenweise  
 NaHMDS (2 M in THF, 0.75, 2.04 ml, 4.1 mmol) zugegeben.  
 Nach 10 minütigem Rühren, wird eine Lösung von B8 (1.59  
 g, 3.15 mmol) in abs. THF (5 mL) zugefügt und 3 h bei -  
 78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)  
 10 gequenchet und mit Et<sub>2</sub>O (5 x 30 mL) extrahiert. Die  
 vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser  
 (3x20 mL) und brine (1x50 mL) gewaschen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das  
 Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE  
 15 8:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83  
 (d, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93-1.92 (m,  
 7H), 1.58 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-  
 2), 2.45 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 3.32-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-9), 3.41  
 20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.72 (t, 1H, CH-1), 4.77 (s, 1H), 5.23 (t,  
 1H, CH-3), 6.23 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, CH<sub>Pyr</sub>), 7.06 (d, 1H,  
 CH<sub>Pyr</sub>), 7.22-7.58 (m, 6H), ppm.

25 B14)

(1E,5Z,9E,3S)-11-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2,6,10-  
 trimethyl-1-(6-methyl-pyridin-2-yl)-undeca-1,5,9-trien-  
 3-ol



30



Zu einer Lösung von B9 (0.55 g, 0.96 mmol) in Methanol (12 mL) wird festes  $K_2CO_3$  (0.26 g, 1.91 mmol) zugegeben und die entstandene Mischung 2.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen. Es wird mit Wasser (3×10 mL) und brine (10 mL) gewaschen über  $Na_2SO_4$ , getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 2.5:1) gereinigt.

10

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.90 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 1.46–2.18 (m, 4H), 1.61 (s, 3H, 10- $CH_3$ ), 1.75 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 2.05 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.36–2.40 (m, 2H,  $CH_2$ -4), 2.56 (s, 3H,  $NCCH_3$ ), 4.01 (s, 2H,  $CH_2$ -11), 4.17 (t, 1H, CH-3), 5.22 (t, 1H, CH-5), 5.40 (t, 1H, CH-9), 6.59 (s, 1H, CH-1), 6.97 (d, 1H, CH-5<sub>Pyr</sub>), 7.07 (d, 1H, CH-3<sub>Pyr</sub>), 7.54 (d, 1H, CH-4<sub>Pyr</sub>)

15

$C_{26}H_{43}NO_2Si$  (429.31, 429.71), HRMS: ber,  $(M+H)^+$  430.3163 gef. 430.3130

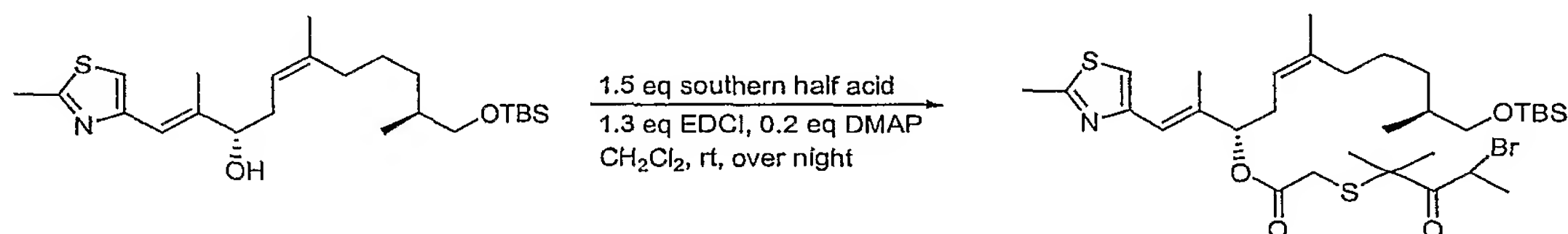
20

### C (kombinatorische Verknüpfungen von A-B)

#### C1)

(3-Bromo-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure-(3Z,1S,8S)-9-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,8-dimethyl-1-[E-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester

25



30

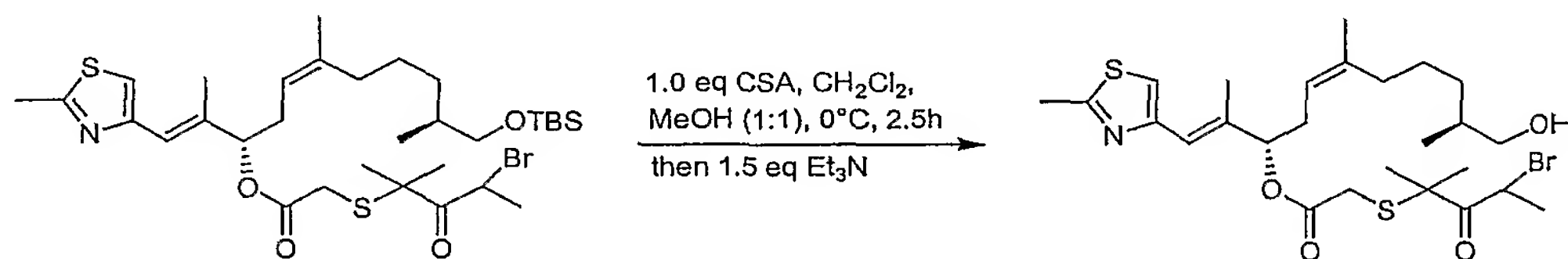
35

(3-Bromo-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)essigsäure (A5) (0.1 g, 0.37 mmol), (1*E*,5*Z*,3*S*, 10*S*)-11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6,10-trimethyl-1-(2-methylthiazol-4-yl)-undeca-1,5-dien-3-ol (B10) (0.11 g, 0.25 mmol) und DMAP (6 mg, 0.049 mmol) werden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Es wird EDCI (0.06 g, 0.32 mmol) zugefügt und nach 10 minütigem Rühren wird das Eisbad entfernt und die Mischung über Nacht bei RT weiter gerührt. Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O (100 mL), waschen mit halbkonzentrierter NaCl-Lösung (40 mL) and brine (40 mL), Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergeben das Rohprodukt. Es wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 5:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.08 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 - 1.58 (m, 5H), 1.44 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.60 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.63 (s, 3H), 1.74\* (2 x d, 3H, *J*=6.6 Hz, CHBrCH<sub>3</sub>), 1.96 (t, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.29 - 2.47 (m, 2H), 2.67 (s, 3H, SCCH<sub>3</sub>), 2.99 (d, 1H, *J*=15.4 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3.11, 3.12\* (2 x d, 1H, *J*=15.4 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3.32 (d, 1H, *J*=6.6 Hz, *J*=9.7 Hz CH<sub>2</sub>O), 3.40 (d, 1H, *J*=6.6 Hz, *J*=9.7 Hz CH<sub>2</sub>O), 5.00 (t, 1H), 5.06 (2 x q, 1H, CHBr), 5.13 - 5.24 (m, 1H, OCH), 6.46 (s, 1H), 6.92, 6.93\* (2 x s, 1H, CHS) ppm. (\*zweites Diastereomer)  
C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si (688.89, 687.24), MS (CI): *m/z* (%) = 802 (0.9) [M+H]<sup>+</sup>, 800 (0.6) [M+H]<sup>+</sup>, 420 (75), 168 (100). HRMS: ber. (M+Na) 824.3557, gef. 824.3568

## C2)

(3-Bromo-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure-(3*Z*,1*S*,8*S*)-9-hydroxy-4,8-dimethyl-1-[*E*-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enyl ester

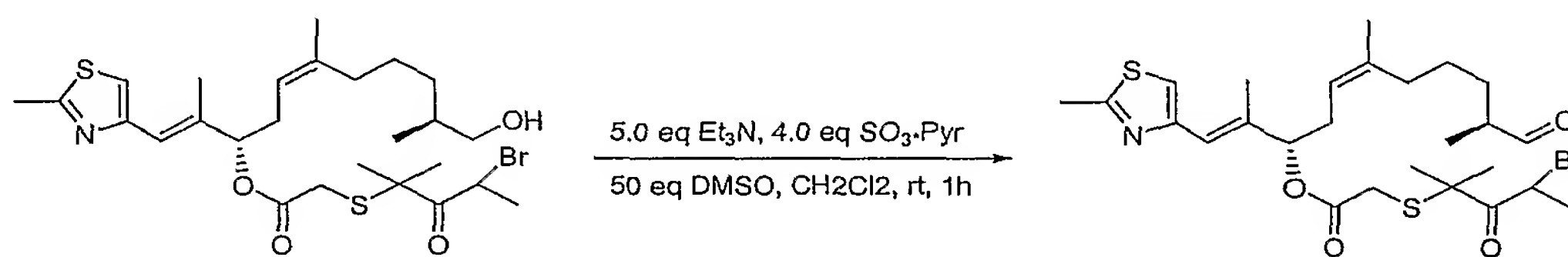


(137 mg, 0.19 mmol) wird in einer 1:1 Mischung aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und MeOH (5 mL) gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  wird CSA (46 mg, 0.19 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend wird Triethylamin ( $42\mu\text{l}$ , 0.29 mmol) zugegeben. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abgezogen und das erhaltene Öl durch Flashchromatographie (PE : EE 2:1) gereinigt.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.83 - 1.61 (m, 5H), 1.46 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.66 (s, 3H), 1.76\* (2 x d, 3H,  $J=6.0$  Hz,  $\text{CHBrCH}_3$ ), 2.00 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 2.05 (s, 3H), 2.09 - 2.24 (bs, 1H, OH), 2.30 - 2.54 (m, 2H), 2.69 (s, 3H,  $\text{SCCH}_3$ ), 3.02 (d, 1H,  $J=14.8$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 3.12, 3.16\* (2 x d, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 3.41 (d, 1H,  $J=6.2$  Hz,  $J=10.6$  Hz  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.47 (d, 1H,  $J=6.2$  Hz,  $J=10.6$  Hz  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.04 (t, 1H), 5.08\* (2 x q, 1H,  $\text{CHBr}$ ), 5.17 - 5.25 (m, 1H, OCH), 6.46 (s, 1H), 6.92, 6.93\* (2 x s, 1H,  $\text{CHS}$ ) ppm. (\*zweites Diastereomer) HRMS: ber. (M+Na) 596.1478, gef. 596.1474

C3)

(3-Bromo-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure-(3Z,1S,8S)-4,8-dimethyl-1-[E-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-oxo-non-3-enylester

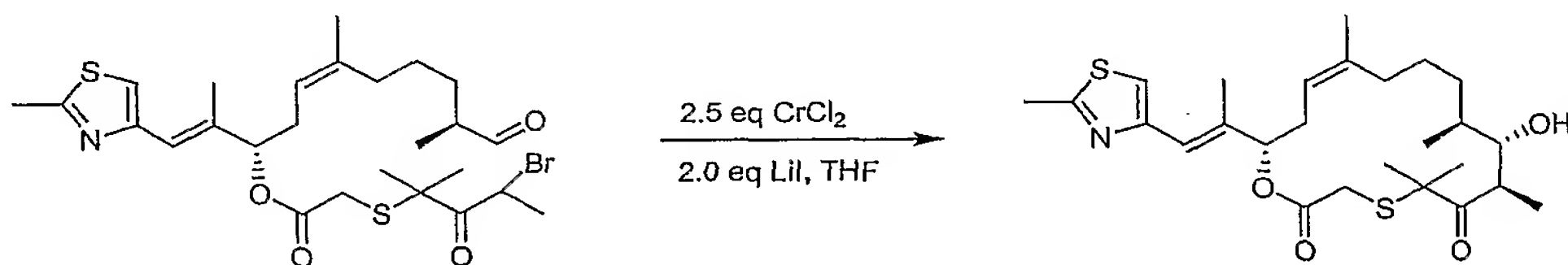


C2 (97 mg, 0.17 mmol) wird mit Triethylamin (85 mg, 0.84 mmol) und DMSO (0.66 g, 0.6 ml, 8.43 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) gelöst. Bei  $0^\circ\text{C}$  wird  $\text{SO}_3$ -Pyridin-Komplex (107 mg, 0.67 mmol) zugegeben und die Mischung unter Argon 20 min bei  $0^\circ\text{C}$  und weitere 30 min bei RT gerührt. Es wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 ml) und brine (2 x 20 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (PE : EE 4:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 (d, 3H), 1.20-1.65 (m, 7H), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22-2.46 (m, 2H), 2.63 (s, 3H, SCCH<sub>3</sub>), 2.94-3.11 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.99-5.03 (m, 2H), 5.13-5.17 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H, CHS), 9.54 (s, 1H) ppm. HRMS: ber. (M+Na) 594.1318, gef. 594.1329

C4)

10 (7R,8R,9S,13Z)-8-Hydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[(1E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-4-thia-cyclohexadec-13-en-2,6-dion



15

Eine Lösung von C3 (97 mg, 0.17 mmol) in THF (10 ml) wird mittels Spritzenpumpe zu einer Suspension von CrCl<sub>2</sub> (52 mg, 0.42 mmol) und LiI (45 mg, 0.34 mmol) in THF (15 ml) über einen Zeitraum von 80 min zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird noch weiter 30 min nachgerührt und anschließend mit NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) gequencht. Es wird mit Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml) extrahiert, mit Wasser (20 ml) und brine (20 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das erhaltene Öl durch Flash-chromatographie (PE : EE 2:1) gereinigt.

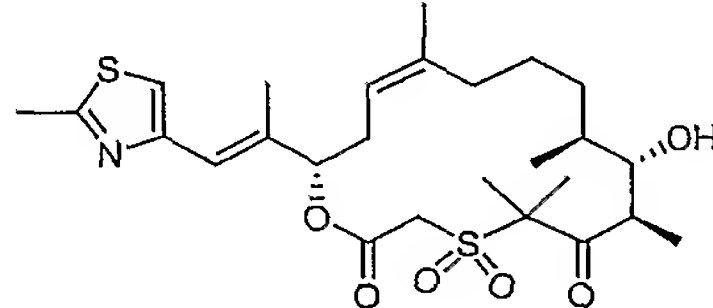
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d, 3H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.17 (d, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 1.25-1.81 (m, 7H), 1.42, 1.69 (2 x s, 6H, 5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, 1'-CH<sub>3</sub>), 2.04-2.19 (m, 2H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.31-2.37 (m, 1H, CH-9), 2.70 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 3.11, 3.25 (2 x d, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 3.41-3.46 (m, 1H, CH-7), 3.77-3.79 (m, 1H, CH-8), 5.12 (dd, 1H, CH-14), 5.18 (dd, 1H, CH-16), 6.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H, CHS) ppm.

35 C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (493.72, 493.23), HRMS: ber. (M+Na)<sup>+</sup> 516.2212, gef. 516.2212

C5)

(7*R*, 8*R*, 9*S*, 13*Z*) - 8-Hydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[(1*E*) - 1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,4-dioxo-1-oxa-4-thia-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5



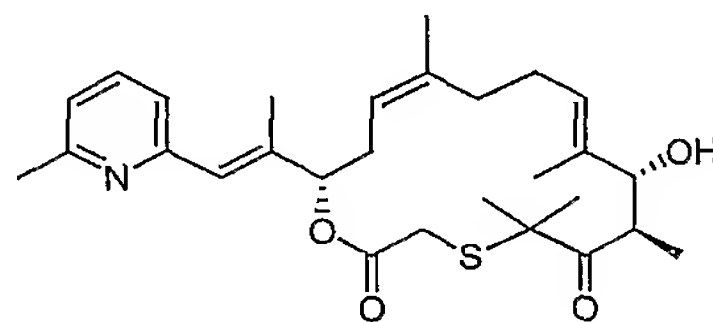
10 C5 wurde auf dem selben Weg wie C4 (Schritte C1 - C3 und Makrozyklisierung C4) hergestellt, jedoch ausgehend vom Südhälftenbaustein A6.

15  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.99 (d, 3H, 9- $\text{CH}_3$ ), 1.21 (d, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 1.27-1.88 (m, 7H), 1.57, 1.59 (2 x s, 6H, 5-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 1.83 (s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 2.10-2.41 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ -15, CH-9), 2.13 (s, 3H, 1'- $\text{CH}_3$ ), 2.77 (s, 3H,  $\text{NCCH}_3$ ), 3.56-3.58 (m, 1H, CH-7), 3.73-3.76 (m, 1H, CH-8), 3.88-3.98 (2 x d, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 5.00-5.06 (m, 1H, CH-14), 5.12-5.18 (m, 1H, CH-16), 6.62 (s, 1H), 7.02-7.05 (s, 1H,  $\text{CHS}$ ) ppm.

20  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{S}_2$  (525.72, 525.22), HRMS: ber.  $(\text{M}+\text{Na})^+$  548.2108, gef. 548.2108

C6)

25 (7*R*, 8*R*, 9*E*, 13*Z*) - 8-Hydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[(1*E*) - 1-methyl-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-1-oxa-4-thia-cyclohexadec-9,13-dien-2,6-dion



C6 wurde auf dem selben Weg wie C4 (Schritte C1 - C3 und Makrozyklisierung C4) hergestellt, jedoch ausgehend vom Nordhälftenbaustein B14.

5

$C_{28}H_{39}NO_4S$  (485.68, 485.26), HRMS: ber.  $(M+H)^+$  486.2671, gef. 486.26668

C7)

10 Oxidation von 3-Thia-Epothilon D (3-Thiaepothilon B oxide mix, u.a. 3-Thiaepothilon B, -sulfoxid, -sulfon)

15 0,5 mg 3-Thiaepothilon D wurde mit einem Überschuß einer Dimethyldioxiran-Lösung (ca. 1% in Aceton) behandelt bis alles Edukt umgesetzt war. Nach MS-Messung wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen.

$C_{26}H_{39}NO_5S_2$  (509.7), MS: ber.  $(M+H)^+$  m/z = 510, gef. 510

20 D)

#### Biologische Daten (Beispiele)

Proliferationsassay GI50: Saure Phosphatase,  
Inkubationszeit 5 Tage, IC-50 ( $\mu M$ )  
(Anal. Biochem. 241 (1996) 103)

25

Derivat	Batch/Kommentar	MCF7 (Brustkrebs)	L 929 Mausfibroblasten	A 549 Lungenkrebs
MC54690 (C4)	3-Thia- epothilon	0,045	0,274	0,009
MC54774 (C7)	3-Thia-epo D (oxidiert)	0,073	0,051	0,008
MC54849	D5-Typ ...	0,531*	-	-
MC54847	... 6,7- Diastereomer	> 10*	-	-
MC54848	... 6,7- Diastereomer	> 10*	-	-
MC-C5	3-Sulfon-Epo D	> 10		
Taxol	Referenz	0,003	0,270	0,006

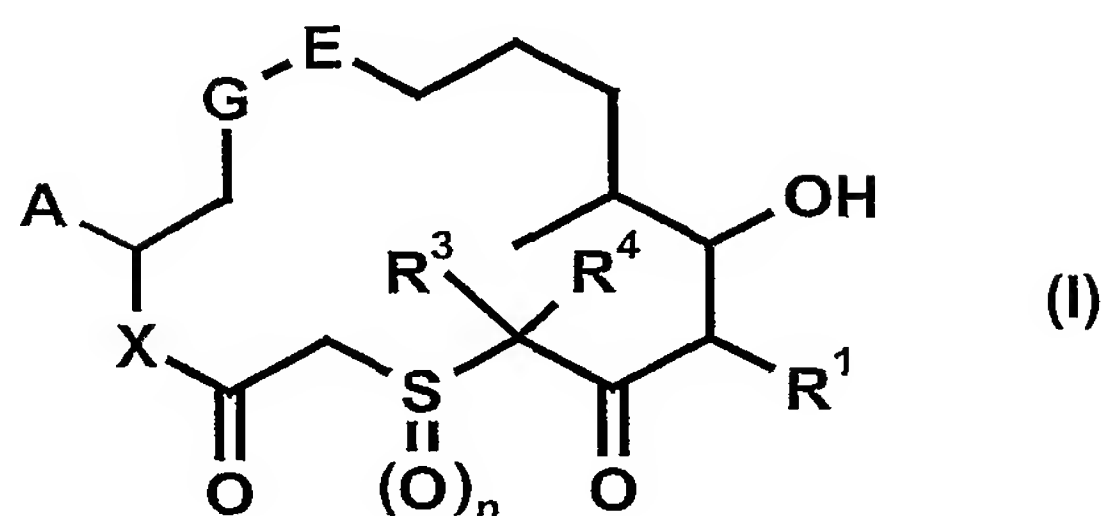
\* Inkubation 4 Tage.



## Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

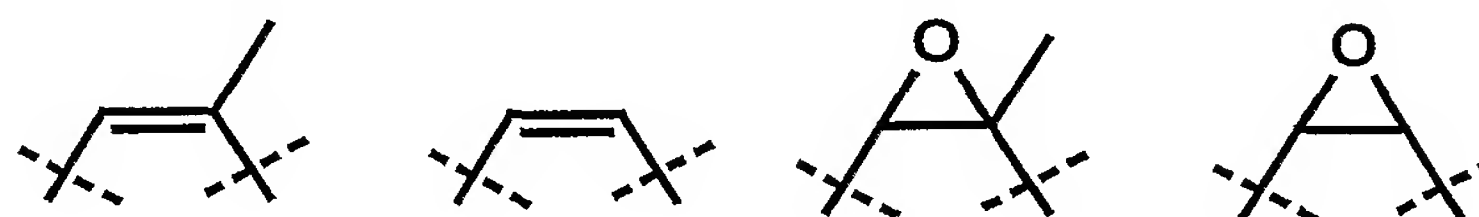
5



worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



15 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Cyclopropylrings ist, wobei die Methylgruppe auch durch eine andere Alkylgruppe ersetzt sein kann,

n gleich 0, 1 oder 2 ist,

20

R<sup>1</sup> Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylgruppe ist,

25 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR<sup>2</sup> ist, wobei R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, OH, NH<sub>2</sub>, NH(Alkyl), N(Alkyl)<sub>2</sub>, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-,

Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-,  
 Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,  
 Heterocyclo-alkyl-, Aralkyl- oder ein  
 Heteroaralkylrest ist und

5

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom,  
 eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder zusammen Teil einer  
 Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

10

wobei die oben genannten Gruppen nichtsubstituiert  
 oder substituiert sein können,

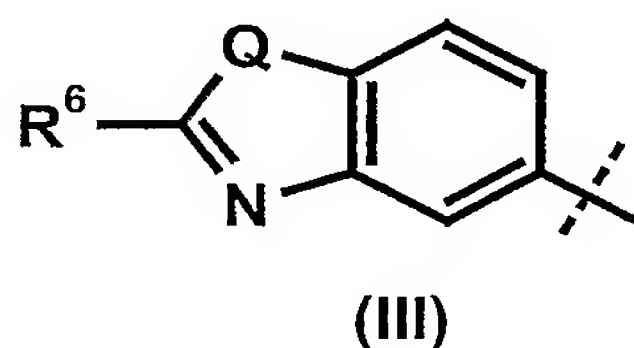
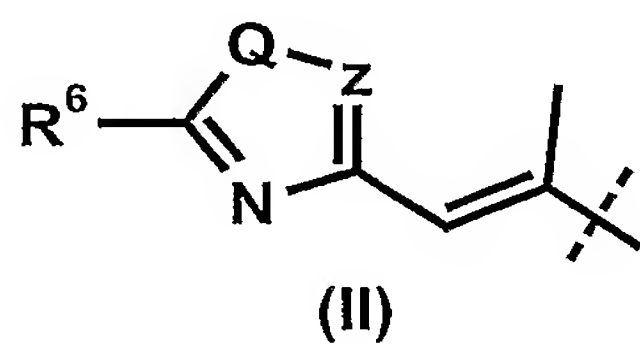
15

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat,  
 Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formu-  
 lierung derselben.

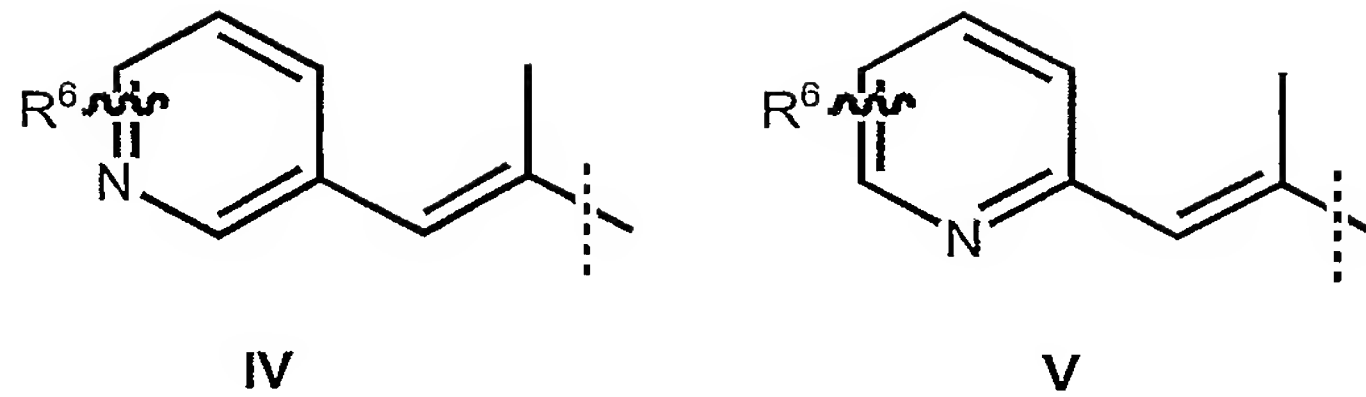
20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe  
 der Formel  $-C(CH_3)=CHR^5$ ,  $-C(C_2H_5)=CHR^5$ ,  $-C(Cl)=CHR^5$   
 oder  $-CH=CHR^5$  ist, wobei  $R^5$  ein Heteroaryl- oder ein  
 Heteroarylalkylrest ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine  
 Formel (II) bis (V), bevorzugt (II) oder (III) aufweist:



25



worin

Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{NR}^7$  ist, wobei  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und  $\text{R}^6$  eine Gruppe der Formel  $\text{OR}^8$  oder  $\text{NHR}^8$ , eine Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei  $\text{R}^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.
5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei  $\text{R}^6$  eine Gruppe der Formel  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei  $\text{R}^1$  eine Methylgruppe ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  Methylgruppen sind.

10. (1,1-Dialkyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure und  
deren Derivate als Bausteine zur Synthese von  
Verbindungen (I). Derivate sind Verbindungen mit  
5 Variationen analog zum C1-C6-Baustein des 3-  
Thiaepothilons (I), besonders Sulfoxide, Sulfon,  
Ester, Amide, 3-Haloderivate, besonders bevorzugt  
(3-Bromo-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-  
essigsäure ester von Methanol und Ethanol, und deren  
10 Sulfoxide.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung  
nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und fakultativ  
Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.
- 15 12. Verwendung einer Verbindung oder einer pharma-  
zeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche  
1 bis 10 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/013451

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/06 C07D411/06 C07C259/00 A61K31/41 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 41 38 042 A1 (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH, 3300 BRAUNSCHWEIG,) 27 May 1993 (1993-05-27) cited in the application the whole document -----	1-9, 11, 12
A	WO 03/078411 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; REGUEIRO-REN, ALICIA; KIM, SOONG-HOON) 25 September 2003 (2003-09-25) the whole document -----	1-9, 11, 12
A	DE 198 20 599 A1 (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH) 11 November 1999 (1999-11-11) the whole document -----	1-9, 11, 12
	--/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2005

Date of mailing of the international search report

18/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/013451

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TERASAWA ET AL.: "Reaction of Mixed Carboxylic Anhydrides with Grignard Reagents" TETRAHEDRON, vol. 33, 1977, pages 595-598, XP002318906 Verbindung 7b -----	10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013451

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 4138042	A1	27-05-1993	AU	2943792 A		15-06-1993
			WO	9310121 A1		27-05-1993
WO 03078411	A	25-09-2003	AU	2003218110 A1		29-09-2003
			EP	1483251 A1		08-12-2004
			WO	03078411 A1		25-09-2003
			US	2003191089 A1		09-10-2003
DE 19820599	A1	11-11-1999	AT	234842 T		15-04-2003
			AU	754212 B2		07-11-2002
			AU	4361199 A		29-11-1999
			CA	2330812 A1		18-11-1999
			DE	59904632 D1		24-04-2003
			WO	9958534 A2		18-11-1999
			EP	1077980 A2		28-02-2001
			ES	2195577 T3		01-12-2003
			HU	0102283 A2		28-10-2001
			JP	2002514649 T		21-05-2002
			TW	568910 B		01-01-2004
			US	2004259922 A1		23-12-2004



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013451

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D417/06 C07D411/06 C07C259/00 A61K31/41 A61K31/435

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 41 38 042 A1 (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH, 3300 BRAUNSCHWEIG,) 27. Mai 1993 (1993-05-27) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-9, 11, 12
A	WO 03/078411 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; REGUEIRO-REN, ALICIA; KIM, SOONG-HOON) 25. September 2003 (2003-09-25) das ganze Dokument	1-9, 11, 12
A	DE 198 20 599 A1 (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH) 11. November 1999 (1999-11-11) das ganze Dokument	1-9, 11, 12
	----- --/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>TERASAWA ET AL.: "Reaction of Mixed Carboxylic Anhydrides with Grignard Reagents" TETRAHEDRON, Bd. 33, 1977, Seiten 595-598, XP002318906 Verbindung 7b -----</p>	10

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013451

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4138042	A1	27-05-1993	AU	2943792 A	15-06-1993
			WO	9310121 A1	27-05-1993
WO 03078411	A	25-09-2003	AU	2003218110 A1	29-09-2003
			EP	1483251 A1	08-12-2004
			WO	03078411 A1	25-09-2003
			US	2003191089 A1	09-10-2003
DE 19820599	A1	11-11-1999	AT	234842 T	15-04-2003
			AU	754212 B2	07-11-2002
			AU	4361199 A	29-11-1999
			CA	2330812 A1	18-11-1999
			DE	59904632 D1	24-04-2003
			WO	9958534 A2	18-11-1999
			EP	1077980 A2	28-02-2001
			ES	2195577 T3	01-12-2003
			HU	0102283 A2	28-10-2001
			JP	2002514649 T	21-05-2002
			TW	568910 B	01-01-2004
			US	2004259922 A1	23-12-2004